





EUROPEAN PATENT APPLICATION


 Application number: 86308517.7


 Int. Cl. 4: **A 61 K 33/18**
 //(A61K33/18,31:045,31:335,
 31:05,31:14)

 Date of filing: 15.09.88


 Priority: 16.09.87 CA 546981

 Date of publication of application:
 22.03.89 Bulletin 89/12


 Designated Contracting States:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

 Applicant: Beauchamp, Patrick A.
 1-1011 Canterbury Drive SW
 Calgary Alberta T2W 2S8 (CA)


Rogers, James A.
 6 Greenridge Drive Sherwood Park
 Edmonton Alberta T8A 5G1 (CA)

 Inventor: Beauchamp, Patrick A.
 1-1011 Canterbury Drive SW
 Calgary Alberta T2W 2S8 (CA)

Rogers, James A.
 6 Greenridge Drive Sherwood Park
 Edmonton Alberta T8A 5G1 (CA)

 Representative: Ritter, Stephen David et al
 Mathys & Squire 10 Fleet Street
 London EC4Y 1AY (GB)

 Topical treatment of diseased skin disorders.

 A unique combination of chemical substances and a method of their use is proposed, each chemical substance having individual merit as medicinal agents when used in solution or other pharmaceutical forms has been discovered to be effective in combination in the topical treatment of several diseased skin conditions including Herpes Simplex, acne, psoriasis, and dermatitis. The combination comprises a mixture of:

(a) at least one antiseptic and/or anesthetic compound which is

(i) a terpene (e.g. menthol and eucalyptol, both being oxygenated terpenes);

(ii) a phenolic compound (e.g. thymol); or,

(iii) an alcohol;

(b) a quaternary ammonium antiseptic compound; and,

(c) an antiseptic compound containing iodine salts thereof and/or complexes thereof dissolved in an organic skin penetrating solvent.

⑨ 日本国特許庁(JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報(A) 平1-151522

⑫ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成1年(1989)6月14日
 A 61 K 33/18 ADA 7431-4C
 9/08 M-7417-4C※
 審査請求 未請求 請求項の数 12 (全8頁)

⑭ 発明の名称 皮膚疾患の局所治療
 ⑮ 特 願 昭63-230171
 ⑯ 出 願 昭63(1988)9月16日
 優先権主張 ⑰ 1987年9月16日 ⑱ カナダ(CA) ⑲ 546981
 ⑳ 発 明 者 バトリック エイ ビ カナダ国ティ2ダブリュー 2エス8 アルバート カル
 ーチャンプ ガリー 1011 カンタベリー ドライブ エス ダブリュ
 ー 1
 ㉑ 出 願 人 バトリック エイ ビ カナダ国ティ2ダブリュー 2エス8 アルバート カル
 ーチャンプ ガリー 1011 カンタベリー ドライブ エス ダブリュ
 ー 1
 ㉒ 代 理 人 弁理士 齊藤 武彦 外1名
 最終頁に続く

明 細 書

1. [発 明 の 名 称]

皮膚疾患の局所治療

2. [特 許 請 求 の 範 囲]

1.(a)(i) テルペン、

(ii) フェノール系化合物、又は

(iii) アルコール

である少なくとも1の防腐性及び/又は麻酔性化合物；

(b) 4級アンモニウム防腐性化合物；

(c) ヨウ素、その塩及び/又はその錯体を含む防腐性化合物

の混合物の皮膚浸透性有機溶媒溶液からなることを特徴とする皮膚疾患用調合剤。

2. 選択された防腐性及び/又は麻酔性化合物が環素化されたテルペンである請求項1記載の調合剤。

3. 4級アンモニウム防腐性化合物がベンゼトニウムクロリドである請求項1又は2記載の調合剤。

4. 防腐性及び/又は麻酔性化合物がフェノール系化合物であり、該フェノール系化合物がチモールである請求項1記載の調合剤。

5. 少なくとも1の防腐性及び/又は麻酔性化合物が少なくとも1のフェノール系化合物と少なくとも1のテルペンの混合物からなる請求項1記載の調合剤。

6. 少なくとも1のフェノール系化合物と少なくとも1のテルペンがオイカトリール、メントール及びチモールからなる請求項5記載の調合剤。

7. ヨウ素、その塩又はその錯体含有防腐性化合物がヨウ素とヨウ化カリウムとからなる請求項3記載の調合剤。

8. 皮膚浸透性有機溶媒がアセトンと水の混合物である請求項7記載の調合剤。

9. メントール、チモール、オイカルブトール、ヨウ化カリウム、ヨウ素及びベンゼトリウムをアセトンと水との溶液又は他の水性相媒に溶解してなる請求項1記載の調合製剤。

10. 少なくとも1の防腐性及び/又は麻酔性化合物がオイゲノール、カンファール、ヘキセチジン又はアネトールからなる請求項1記載の調合製剤。

11. 皮膚浸透性有溶媒能がジメチルスルホキシド(DMSO)、アゾン、プロピレングリコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、エタノール、イソプロピルアルコールと水とからなる請求項1記載の調合製剤。

12. 4級アンモニウム防腐性化合物がベンザルコニウムクロリド、セチルトリメチルアンモニウムブロミド(CTAB)又はセチルピリジウムクロリドである請求項1記載の調合製剤。

(黒色面皰)と非開放性面皰を有する。多くは中程度の座瘡だが極めて悪質なものもみられ広い乾癬に及ぶこともある。また中程度のものでも人によつてはかなりの精神的ストレスを引き起こす。乾癬は表皮肥厚と急速な表皮生成速度に特徴のある慢性的疾患である。その傷は赤色でわずかにより上りそして鱗片状をしている。基層中での細胞分裂から細胞が角質層から脱落するまで正常で28日かかるが、上記の場合はわずか3〜4日でこれが起こる。乾癬の損作、他のサインや症状は今のところはつきりしていない。アトピー性の皮膚炎(濕疹)はアレルギー性の皮膚疾患であり紅斑性のより上がつた蛇行状の線と分枝した中心部をもちかゆみを伴う。小児、成人共慢性的のこの疾患にかかり、またこれは瞬時に消えたり現われたりする特性がある。これは何年もつづくことがあるがずつとつづくものではない。

3. [発明の詳細な説明]

(産業上の利用分野)

本発明は単純ヘルペス、座瘡、乾癬及び皮膚炎を含む種類の皮膚疾患の局所治療に薬効をもつ相乗効果を有する調合医薬品に関する。

(従来技術)

口唇ヘルペス、鼻ヘルペスといわれる単純ヘルペス感染は通常コールドソアや熱性疱疹として知られている。これらは痛かゆさや続けつような痛みを伴ない極めて不快である。陰部ヘルペスは皮膚の損傷や発疹の繰返しによつて発現しこれも不快に足るかなりの不安症になりやすい。性病として梅毒や淋病よりも有病率が増えている。多くのクリームや軟膏が多年にわたって市販されているが効果のすぐれたものはごくわずかである。尋常性座瘡は、特に青年期には、一般的疾患であり、特徴的な傷として開放性面皰。

単純ヘルペスと座瘡の治療用に極めて多くの薬剤が市販されている。これらの多くは、軟膏、クリーム及びローション中に抗ウイルス性剤を入れたものである(1984, 5, 4のU.S.特許公開2167296A)。ほとんどの場合これらは成分の懸液をもちたすだけで、通常は繰返し使用することを要する。多くの小売り製品は種々の皮膚の条件にもとづく不快の産物性解放をもちたすと思われる成分を含んでいるが、アシクロバー(Acyclovir)という最近の薬を除き、ヘルペス感染に有効であると述べているものは存在しない。従つてヘルペス患者はしばしば不快な皮膚斑点をのこす発疹を繰り返して経験することになる。ほとんどの製品がヘルペス感染の傷に有効でないことに加えて、多くの製品は治療中でさえこの病気の不快感を十分には軽減せずまた製品自体しばしばきたなくつかりことがたのしくない。同様に、乾癬の治療も多く存在するが有効

な治療効果のあるものはほとんどない。乾燥した鱗片状の皮膚の水和を増す一般にかたい閉鎖性調合薬が用いられている。これらはしばしば適用時痛みを伴うまた製品自身きたなく取り扱いがいやなものである。また最近のアトピー性皮膚炎の治療はほとんど利点をもたずまたは用いた薬(コルチコステロイド)が悪質な副作用を示す。治療はしばしば皮膚の水和の程度をかえる薬効成分の性質に依存している。

発明者はコルドソアの治療用の商標「ブリステックス」("Blistex")なる市販調合剤を知っている。この製品はワセリン系のものである。発明者はまた口臭防止剤として用いられている商標「リスタリン」("Listerine")なる製品も知っている。この製品はオイカリブトールとメントールとチモールを含有する。

また発明者は先行例を調査し次の公知例の存在も知つて

ムクロリドの混合物とヨウ素との固体の水溶液からなる皮膚の置換組成物に関する。

(f) 米国特許 4 6 7 8 5 9 8 ; 少なくとも 1 の界面活性剤とメントールとシネオール (別名オイカリブトール) 等から選ばれる皮膚感覚誘発性芳香剤を含有する液体シャンプーに関する。

(g) カナダ特許 7 3 9 9 2 7 ; アルコールとメントールを含有する皮膚疾患治療用粘性組成物に関する。

(h) 米国特許 4 7 0 2 9 1 6 ; メントールを含有する鎮痛性スティックに関する。

(i) 米国特許 4 6 6 9 4 9 1, 1 1 個 3 9 ~ 4 6 行; 5-メチル-2-イソプロピルシクロヘキサノール、シネオール及びチモールの少なくとも 1 を他の化合物と共に有する殺菌剤に関する。

(j) ヨーロッパ特許公開 8 6 2 0 0 1 3 1 0 ; ヘルペスウ

いる。

(a) 米国特許 4 2 6 2 0 0 7 及び 4 3 9 0 5 3 9 ; 塩化ベンゼニウムの使用によるウイルス性皮膚病の治療法に関する。

(b) 米国特許 4 1 3 0 6 3 8 ; アルコール及び、メントール、チモール、オイカリブトール及びエネトールから選ばれた芳香剤又はそれらとペパーミント油との混合物を含有する口臭防止剤に関する。

(c) 米国特許 3 4 0 8 2 9 8 ; アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリドを含有する殺菌洗剤に関する。

(d) 米国特許 4 5 7 4 0 8 1 ; 抗斑点性 4 級アンモニウム化合物と、アネトール及びメントールからなる芳香剤を含む抗斑点性塗みがきに関する。

(e) カナダ特許 8 9 9 2 3 5 ; アルキル基が炭素数 1 2 と 1 8 をもつアルキルジメチルシクロペンジルアンモニウ

イルスタイプ I 及び II のようなウイルスをベンゼニウムクロリド、エタノール、水及び芳香剤を含有する抗菌組成物と接触させて殺菌する方法に関する。

(d) Romanian Ref. 7 7 4 5 3 ; ヨウ素含有薬剤に関する。

本発明は単純ヘルペス、歯瘡、乾癬及び皮膚炎によつて起こる口唇、鼻及び生殖器を含む皮膚の疾患の治療用組成物に関する。

この新規製剤組成物は癒合と痛み解放作用をもち相互に相乗作用を示す一般的薬剤の組合せからなる。アセトンと水との溶媒は薬剤の有効性に係わつており好ましいものだが本発明の全体の相乗作用にとつて本質的というものではない。

コルドソア、熱性疱疹、生殖器ヘルペス、乾癬、歯瘡又は歯瘡として知られる皮膚疾患の本発明の題意を用いる治

療を現示の方法ではなく合理性に基づき部分的に(成分組合せの相乗効果に加え)説明する。従つて以下の記載は調合操作によつて限定的な意味をもつものではない。最近の治療法は一般に問題個所の皮膚を軟化及び溶解化する性質をもつか又は外皮の角質層の増加した水和性を促進するクリーム又は軟膏ベースの薬剤を付与するものである。これはしばしば不快感や痛みやかゆみを短期間で解放する利点をもっているが、この治療の本質は通常皮膚への薬剤の浸透を促すものではなくまた薬理作用を促進するものでもない。これとは逆に、本発明の組成物を付与すると外皮の乾いたケラチン層を速かに変性して防腐剤、麻酔剤及び止血剤の急速なる浸透を可能にし、痛み、かゆみの解放と原因となつてゐるウイルス性及び細菌性細胞の破壊をもたらす。乾燥又はある種の皮膚病の場合には、皮膚の不快感又は皮膚上の油層の不快感をなしに、本発明の組成物はこれら病気の

かきぶた化が直ちにじまり、サイクル時間が顕著に低下した。座瘡病巣に適用すると何時間かの間に消えはじめ前駆状態にあつたものが24時間内にとまつた。乾燥に適用すると乾燥角膜外皮が除かれ、痛みが消え、回復が促進され、そして使用を続けると外皮層のさらなる破壊は生じなかつた。アトピー性皮膚炎(座瘡)に適用すると他の治療法では効果がなかつたのに十分な治療効果が得られた。

本発明の一態様に従えば、単純ヘルペス、座瘡、乾燥及び皮膚炎によつて引き起こされるたとえは口唇、鼻及び性器等の皮膚疾患の治療用の皮膚と親和性のある次の調合薬剤が提供される。

即ち、

(a)(1) テルペン(たとえばメントール及びオイカルブトール)；

(a) フェノール系化合物(たとえばチモール)；又は

過剰の製皮角質の急速な脱落除去をもたらす。従つて、正常な健康的な皮膚状態が急速に回復する。これはこれらの皮膚疾患に対する本発明の新しい治療にもとづくものである。

本発明に基づく調合物はたとえば賦形剤等の他の物質と共に調合することもでき、また最適効果を示すに必要な程度の濃度で、ゲル、クリーム、ロション、軟膏又はペーストを含むゲル状形態の一つでありうる。

本発明は記載した少なくとも3つの成分を溶媒たとえばアセトンと水又は他の水性溶媒系で組合せることによつても効果を示す。

本発明の調合物を口唇ヘルペス(コールドソア)に適用すると1回の発疹でそのサイクルが止まり、速やかにかさぶた状に進み完全なサイクルはわずか数日に減少した。また初期の陰部ヘルペスに適用するとわずか1回の発疹で済み、

(a) アルコール

から選ばれた少なくとも1の防腐性及び/又は麻酔性化合物；

(b) 4級アンモニウム防腐性化合物；

(c) ヌル素、その塩及び/又はその錯体を含む防腐性化合物

からなる混合物を皮膚浸透性有機溶媒に溶解してなる調合薬剤。

本発明の他の態様に従えば、(単純ヘルペス、座瘡、乾燥及び皮膚炎によつて引き起こされるたとえは口唇、鼻及び性器等の)皮膚疾患の治療をするに際し、即ち

(a)(1) テルペン(たとえばメントール及びオイカルブトール)；

(a) フェノール系化合物(たとえばチモール)；又は

(a) アルコール

から選ばれた少なくとも1の防腐性及び/又は麻酔性化合物；

(b) 4級アンモニウム防腐性化合物；

(c) ヨウ素、その塩及び／又はその錯体を含む防腐性化合物

からなる混合物を皮膚浸透性有機溶媒に溶解してなる皮膚と親和性のある割合製剤の有効量を投与する治療方法が提案される。

一の態様において選択された防腐性及び／又は麻酔性化合物はテルペンであり、より好ましくは酸素化したテルペンである。別の態様において4級アンモニウム防腐性化合物はベンゼトニウムクロリドである。別の態様において防腐性及び／又は麻酔性化合物はフェノール系化合物であり、より好ましくはチモールである。別の態様において酸素化したテルペンはオイカルブトール及びメントール（これはアルコールと考えうる）から選ばれる。さらに別の態様において、酸素化したテルペンは少なくとも1のフェノール

腐疾患の治療に有効である。これらの作用機序は明らかでないが、これらの組合せを用いる治療に対する応答はこれらの組合せを構成する個々の成分のいづれとも顕著に異なるものである。たとえばヨウ化カリウム、ヨウ素及びベンゼトリウムクロリドの抗菌性は周知であり、これらは多くの市販製品に含まれている。しかしこれらの組合せを皮膚疾患に用いることは知られていない。意外なことに、ヘルペスの傷、座瘻の発疹、乾癬の乾癬した鱗片状態又は湿疹のかぶれ状態等の発現による皮膚の痛み、かゆみ及び敏感性を十分に軽減することのできる局所皮膚治療法は本発明によつてはじめて十分な成果をみたといえる。

各成分の好ましい量は次のとおりである：

(a) 少なくとも1の防腐性及び／又は麻酔性化合物は割合重量当り約0.02〜約2％；

(b) 4級防腐性化合物は約0.05〜約3％；

系化合物と少なくとも1のテルペンとの混合物からなる。

好ましい皮膚浸透性有機溶媒はアセトンと水の混合物である。一の態様において、少なくとも1のフェノール系化合物と少なくとも1のテルペンとの混合物はオイカルブトール、メントール及びチモールの混合物からなる。この態様において、4級アンモニウム防腐性化合物はベンゼトニウムクロリドが好ましく、ヨウ素、その塩又はその錯体を含むヨウ素とヨウ化カリウムからなることが防腐性化合物は好ましく、皮膚浸透性有機溶媒はアセトンと水の混合物が好ましい。

本発明の一態様は、メントール、チモール、オイカルブトール、ヨウ化カリウム、ヨウ素及びベンゼトニウムクロリドをアセトン；水又は他の水性希釈系に溶解した溶液からなる。この組合せ及び上記した他の組合せは、ゴールドソフ、熱性疱疹、性器ヘルペス、乾癬、座瘻、座瘻等の皮

(c) ヨウ素、その塩及び／又はその錯体を含む防腐性化合物は約0.02〜約2％。

皮膚浸透性有機溶媒は約50％以上の範囲が好ましい。少なくとも1の防腐性及び／又は麻酔性化合物はオイグノール、カンファア、ヘキセチジン又はアネトール等からなりうる。皮膚浸透性有機溶媒はジメチルスルホキシド(DMSO)、アゾン、プロピレングリコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、エタノール、イソプロピルアルコール等と水とからなりうる。4級アンモニウム防腐性化合物はベンザルコニウムクロリド、セチルトリメチルアンモニウムブロミド(CTAB)及びセチルトリジウムクロリド等でありうる。

下記例に示すように本発明の組合せは相乗的に作用し顕著な治療効果を示す。

例1

相乗的な組合せの典型例は次の如くである：

| | |
|---------------|-------|
| メタノール | 1.25g |
| チモール | 0.25g |
| オイカリプトール | 0.03g |
| ヨウ化カリウム | 0.03g |
| ペンゼオニウムクロリド | 0.20g |
| アセトン：水(70：30) | 60 ml |

本発明の有効性をホランダアの患者により試験した。

用法(単純ヘルペスⅠ及びⅡの治療)

1. 患部に1分間3〜4回自由で付与。10分間内に3分毎に繰返す。
2. 約 $\frac{1}{2}$ 〜1時間後上記を繰返す。
3. ウイルスの活動がとまったことを察知するため初期治療で記した付与を2〜3時間毎に又は活動がとまり、

応答を回答した。コールドソアは急速にかさぶた段階に進み癒は消えた。さらなる傷は生じなかった。

例3：単純ヘルペスⅡ(陰部ヘルペス)の治療

患者数：性別12

例1に従った処方方アセトン：水ビヒタルに成分を溶解混合してつくつた。各患者は綿棒等を用いてコールドソアに上記液体を直接付与した。該当個所に自由で付与し、10分間に3回付与を繰返し、次いで3時間繰返したときに療效の結果が得られた。またこの治療を1日2回1日間続けたときも極めて優れた結果が得られた。患者は直ちに治療作用が出たことを示した上この治療に対し極めて優秀との応答を回答した。コールドソアは急速にかさぶた段階に進み癒は消えた。さらなる傷は生じなかった。

各患者は他の製品で上記と同様の効果を示すものはなかったと回答した。

かさぶたが現われるまで繰返す。

4. かさぶたを早めるために日に2回2〜3の付与を行なう。

備考：初期前駆段階(刺痛を最初に感じるとき)に付与した場合は水疱形成は望められない。

前駆段階治療には前記1、2及び3を用いる。

例2：単純ヘルペスⅠ(口唇ヘルペス)の治療

患者数：性別12

例1に従った処方方アセトン：水ビヒタルに成分を溶解混合してつくつた。各患者は綿棒等を用いてコールドソアに上記液体を直接付与した。該当個所に自由で付与し、10分間に3回付与を繰返し、次いで3時間繰返したときに療效の結果が得られた。またこの治療を1日2回1日間続けたときも極めて優れた結果が得られた。患者は直ちに治療作用が出たことを示した上この治療に対し極めて優秀との

例3：単純ヘルペスⅡ(陰部ヘルペス)の治療

患者数：7

各患者は例1に従ったつくつた液体を例2と同様に患部に直接付与した。直ちに結果は現れた。フルサイタルで付与すると発疹部が直ちにかわきはじめ次いでかさぶた状に進んだ。前駆段階で付与したときは唯一つの発疹が現われサイタルはとまった。ここでも患者はこの治療は他の方法に比し顕著に優れると回答した。副作用は全くなかった。また初期治療で通常のヘルペスの特徴である斑点がなくなつた。

例4：陰部の治療

患者数：12

各患者は例1の液体を開放及び非開放コメドに1分間付与し、10分間に3回の付与を繰返した。付与の結果は急速なる痛み解除と発疹部の大きさの減少であり後者は2〜

3 日後には完全に消えた。前駆段階で付与するとコメドは頑固性だった。

例 5 : 乾癬の治療

患者数 : 3 (男 1、女 2)

各患者は例 1 の液体を朝と夕に各 2 分乾いた赤色鱗片状表皮に付与した。

用法 (乾癬の治療)

1. 患部に 1 分間に 3 ~ 4 回自由に付与する。10 分間に 3 分毎に繰返す。
2. この方法を好ましくは朝行なり。
3. この方法を続ける前に約 $\frac{1}{2}$ ~ 1 時間繰返す。

女性患者はナイロントッキングでカバーした足で日常生活を送った。その日の終りに角質層のかさぶたが生じ、これは容易に洗い落された。次の日同条件下で第 2 回目の付与をすると同様の結果が得られたが、この時点で過剰の

が直ちに消え皮膚が正常にもどった。患者はこの治療は従来のどの治療よりも有効であると回答した。

上記したボランチャ患者による効果的な治療結果は本発明調合物の組合せによる相乗作用に基づくことは明らかである。

また上記例からその思想に基づく種々の変形が有用であることも当業者には明らかである。

死んだ表皮細胞が除かれ皮膚は正常状態の薄らかさにもどった。この治療の固不快感はなくかつた。この治療を繰返すと乾癬症状は再発しなかつた。

患者はこの治療は薬剤師のすすめた市販のどの製品よりもはるかに優れていると回答した。

皮膚が直つた後この治療を過剰に続けることと乾燥効果もたらす。これを抑えるためには付与回数を減らしモイスマーローション (ベビーオイル) を付与することが望ましい。

例 6 : アトピー性皮膚炎 (湿疹) の治療

患者数 : 2

現在市販されている製品を用いて皮膚炎 (エクゼマ) の治療は通常、かゆみ、ただれ、感覚を種々の程度に軽減することである。しかし、例 1 の液体調合物を患部に 1 分間自由に付与し 10 分後に繰返し付与するとこの病変の膨

特許出願人 バトリック エイ ビーチャンプ

同 ジェームズ エイ ロジャーズ

代理人 弁護士 齊藤武彦

同 弁護士 川瀬良治



第1頁の続き

⑨Int.Cl.

識別記号

序内整理番号

//(A 61 K 33/18
31:01
31:045
31:14)

7330-4C

7330-4C

7330-4C

⑫発 明 者 ジェームズ エイ ロ
ジャーズ

カナダ国 ティ8エイ 5ジー1 アルバータ エドモン
トン シーウッド パーク グリーンリッジ ドライブ
6

⑬出 願 人 ジェームズ エイ ロ
ジャーズ

カナダ国 ティ8エイ 5ジー1 アルバータ エドモン
トン シーウッド パーク グリーンリッジ ドライブ
6